

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

POWERED BY **Dialog**

**Stable, readily soluble compsns. contg. 2-substd. 2-cyclopentenone gp. - having osteogenesis activity and cancer inhibitory activity**

**Patent Assignee: TEIJIN LTD**

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 8073347	A	19960319	JP 9577763	A	19950403	199621	B

**Priority Applications (Number Kind Date): JP 94146281 A ( 19940628)**

**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 8073347	A		14	A61K-031/12	

**Abstract:**

JP 8073347 A

New compsn. comprises at least one 2-substd.-2-cyclopentenone cpd. of formula (I) and either a cellulose lower alkyl ether or polyvinylpyrrolidone. R1 = 1-10 C alkyl, aryl or heterocyclyl (e.g. pyridinyl or imidazolyl); R2 = 1-10 C alkyl, 4-10 C cycloalkyl, 6-10 C aryl or 1-9 C heterocyclyl; R3 = 1-10 C alkyl, 4-10 C cycloalkyl or 6-10 C aryl; R4 = H, 1-4 C alkyl, 2-7 C acyl, 2-5 C alkoxycarbonyl, tri(1-7 C)alkyl silyl or acetal formed with oxygen next to R4; R5 = H or 4-10 C cycloalkyl; and n = 0-2.

USE - The compsn. has osteogenesis activity and cancer inhibitory activity.

ADVANTAGE - The compsn. is stable and readily soluble.

Dwg.0/2

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 10708479

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-73347

(43)公開日 平成8年(1996)3月19日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/12	ADT	9455-4C	
	31/23	ADU	9455-4C	
	31/235		9455-4C	
	31/41	A B J		
	31/415			

審査請求 未請求 請求項の数6 OL (全14頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平7-77763	(71)出願人	000003001 帝人株式会社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(22)出願日	平成7年(1995)4月3日	(72)発明者	笹野 英治 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
(31)優先権主張番号	特願平6-146281	(72)発明者	岡村 憲明 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
(32)優先日	平6(1994)6月28日	(74)代理人	弁理士 前田 純博
(33)優先権主張国	日本 (J P)		

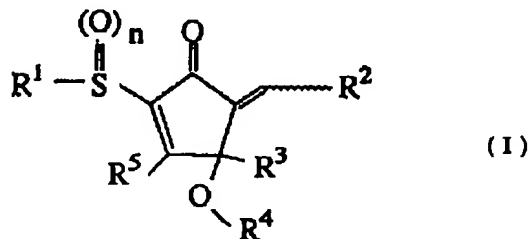
(54)【発明の名称】 2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 特定構造の2-置換-2-シクロペンテノン類を用い、安定性や溶解性に優れた固定製剤を得るための製剤用組成物を提供する。

【構成】 式(I)で表される化合物とセルロース低級アルキルエーテル及び/またはポリビニルピリドンとからなる製剤用組成物。また、HLBが13以上である少なくとも1種の非イオン性界面活性剤をさらに含有してなる製剤用組成物。

1~10。脂肪族炭化水素基、低級アルコキシカルボニルで置換されたフェニル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基等；R<sup>3</sup>は4-フェノキシブチル基等；R<sup>4</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~4アルキル基等；R<sup>5</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~10アルキル基等；をそれぞれ表わし、nは0、1または2である]



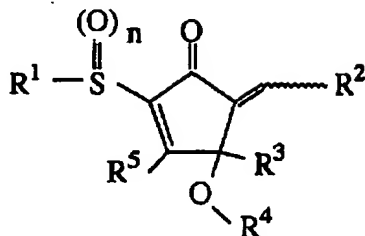
【式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~10アルキル基、アリール基、ピリジン、イミダゾール等の複素環基など；R<sup>2</sup>は水酸基あるいは低級アルコキシカルボニルで置換されたC

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式 (I)

【化1】



【式中R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1～10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4～10の脂環式炭化水素基、(iii)炭素数6～10の芳香族炭化水素基、または(iv)炭素数1～9の複素環基を表し；R<sup>2</sup>は、5員環に結合する二重結合炭素原子に対して、Eおよび/またはZ配置で結合する置換もしくは非置換の、(i)炭素数1～10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4～10の脂環式炭化水素基、(iii)炭素数6～10の芳香族炭化水素基、または(iv)炭素数1～9の複素環基を表し；

R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1～10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4～10の脂環式炭化水素基、または(iii)炭素数6～10の芳香族炭化水素基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数2～7のアシル基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、トリ(C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>)炭化水素シリル基、またはR<sup>4</sup>が結合している酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表し；R<sup>5</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1～10の脂肪族炭化水素基、または(ii)炭素数4～10の脂環式炭化水素基を表し；nは0、1または2を表し；また4位の立体配置はR配置またはS配置もしくはそれらの任意の割合の混合物を表す；またこれら化合物は生理的に許容し得る酸とともに塩を形成していてもよい】で表される2-置換-2-シクロペンテノン類から選ばれた少なくとも1種と、セルロース低級アルキルエーテルおよびポリビニルピロリドンからなる群より選ばれた少なくとも1種とからなる2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物。

【請求項2】 HLBが13以上である非イオン性界面活性剤の少なくとも1種をさらに含んで成る請求項1に記載の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物。

【請求項3】 セルロース低級アルキルエーテルが、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースからなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項1または2に記載の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物。

【請求項4】 HLBが13以上である非イオン性界面活性剤がショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、およびポリソルベート80からなる群

2

より選ばれた少なくとも1種である請求項2または3に記載の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物。

【請求項5】 2-置換-2-シクロペンテノン類と、セルロース低級アルキルエーテルおよびポリビニルピロリドンからなる群より選ばれた少なくとも1種との重量比が1対1～20、000である請求項1～4のいずれかに記載の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物。

10 【請求項6】 2-置換-2-シクロペンテノン類と、HLBが13以上である非イオン性界面活性剤の少なくとも1種との重量比が1対1～40である請求項2～5のいずれかに記載の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、優れた骨形成作用、制癌作用を有する2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する、安定性と溶解性に優れた製剤組成物に関する。

20 【0002】

【従来の技術】2-置換-2-シクロペンテノン類は優れた骨形成作用、制癌作用を有する医薬品として有用なものである（特開平2-138118号公報、同2-275849号公報、平3-805766号再公表公報）。これらの化合物を錠剤として経口投与する方法としては、先行技術資料において「常法にしたがってラクトース、スターチ、炭酸カルシウム、結晶性セルロース、あるいはケイ酸などの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カルシウム、あるいはポリビニルピロリドン等の結合剤；アルギン酸ナトリウム、重曹、ラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸モノグリセリド等の崩壊剤；グリセリン等の潤滑剤；カオリン、コロイド状シリカ等の吸収剤；タルク、ホウ酸等の滑沢剤等の添加剤が用いられて製剤化される。」のように一般的な錠剤製造法が紹介されているにすぎず、実際の製造例は開示されていない（特開平2-275849号公報）。

30 【0003】ところが、前記式【I】で表される2-置換-2-シクロペンテノン類はそれ自体は化学的に極めて安定な化合物であるにもかかわらず、乳糖やスターチ、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムなどと接触させると容易に分解することが判明した。

【0004】化学的に不安定な物質の製剤化については、種々の先行技術が知られている。例えば、5員環ケトン構造を持つプロスタグランジン類については、その有用性と化学的な不安定さから数多くの安定化の検討がなされてきた。

40 【0005】すなわち、プロスタグランジンEタイプの化合物は分子内にβ-ヒドロキシケトンの構造を有する

3

ため、容易に脱水をおこして $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンに変化してプロスタグランジンAタイプに分解する。このため、シクロデキストリンに包接させる方法(特開昭52-31404号公報)、中鎖脂肪酸のトリグリセリドに溶解せしめて安定化する方法(特開昭53-50141号公報)、あるいは植物油に溶解せしめて安定化する方法(特開昭50-105815号公報)、セルロース低級アルキルエーテル等によって被覆せしめて安定化する方法(特開昭63-196518号公報)など数多くの方法が知られている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】ところが前記式【I】で示される2-置換-2-シクロペンテノン類は、プロスタグランジンEタイプの化合物のような不安定な構造を分子内に有していないため、化学的に極めて安定であるにもかかわらず、予想に反してラクトースやスターチや結晶性セルロースなどの経口剤用の添加物と接触させると安定ではなく分解が生じることが判った。このため安定な経口剤の処方、製造法を見いだす必要がある。

【0007】また、前記式【I】で表される2-置換-2-シクロペンテノン類は水に極めて難溶性であるため、製剤からの溶出性が悪いことが判った。このため薬物を効率よく体内に吸収させるためには溶解性の改善が必要である。

【0008】

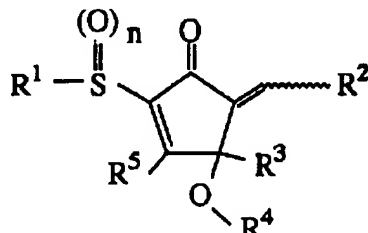
【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、2-置換-2-シクロペンテノン類の安定な経口剤の処方を見いだすために鋭意研究した結果、これらの2-置換-2-シクロペンテノン類をセルロース低級アルキルエーテル及び/またはポリビニルピロリドンと共に存在せしめると、2-置換-2-シクロペンテノン類がきわめて安定化され、かつ溶出性の優れた粉末にしうることを、そしてこれを用いて製剤化することによって、安定な固形製剤を製造しうることを見いだした。本発明者らはさらに、これに加えてHLBが13以上の非イオン性界面活性剤を共存させると、溶解性の点でも優れた粉末にしうることを見だし、本発明に到達したものである。

【0009】すなわち本発明は、薬効成分として下記式

【I】

【0010】

【化2】



【0011】【式中R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~1

4

0の脂環式炭化水素基、(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基、または(iv)炭素数1~9の複素環基を表し；R<sup>2</sup>は、5員環に結合する二重結合炭素原子に対して、Eおよび/またはZ配置で結合する置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基、(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基、または(iv)炭素数1~9の複素環基を表し；R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基、または(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~7のアシル基、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、トリ(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)炭化水素シリル基、またはR<sup>4</sup>が結合している酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表し；R<sup>5</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、または(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基を表し；nは0、1または2を表し；また4位の立体配置はR配置またはS配置もしくはそれらの任意の割合の混合物を表す；またこれら化合物は生理的に許容し得る酸とともに塩を形成していてもよい】で表される2-置換-2-シクロペンテノン類より選ばれた少なくとも1種と、セルロース低級アルキルエーテルおよびポリビニルピロリドンからなる群より選ばれた少なくとも1種とからなる2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物である。さらに本発明には、界面活性剤の疎水性基と親水性基のバランスの程度の指標とされるHLB (Hydrophile Lipophile Balance) が13以上である非イオン性界面活性剤の少なくとも1種をさらに含んで成る上記の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物も包含される。これらの組成物において、2-置換-2-シクロペンテノン類は非晶質の状態 で存在せしめることが好ましい。

【0012】本発明において用いられる2-置換-2-シクロペンテノン類は特開平2-275849号公報に記載された方法によって合成することができる。2-置換-2-シクロペンテノン類の具体例としては次の化合物が挙げられる。

(10) 2-メチルチオ-5-〔(E)-4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(11) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(12) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-4, 7-ジヒドロキシヘプテリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(13) 2-メチルチオ-5-〔(E)-4, 7-ジヒドロキシヘプテリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

3

ため、容易に脱水をおこして $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンに変化してプロスタグランジンAタイプに分解する。このため、シクロデキストリンに包接させる方法(特開昭52-31404号公報)、中鎖脂肪酸のトリグリセリドに溶解せしめて安定化する方法(特開昭53-50141号公報)、あるいは植物油に溶解せしめて安定化する方法(特開昭50-105815号公報)、セルロース低級アルキルエーテル等によって被覆せしめて安定化する方法(特開昭63-196518号公報)など数多くの方法が知られている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】ところが前記式【I】で示される2-置換-2-シクロペンテノン類は、プロスタグランジンEタイプの化合物のような不安定な構造を分子内に有していないため、化学的に極めて安定であるにもかかわらず、予想に反してラクトースやスターチや結晶性セルロースなどの経口剤用の添加物と接触させると安定ではなく分解が生じることが判った。このため安定な経口剤の処方、製造法を見いだす必要がある。

【0007】また、前記式【I】で表される2-置換-2-シクロペンテノン類は水に極めて難溶性であるため、製剤からの溶出性が悪いことが判った。このため薬物を効率よく体内に吸収させるためには溶解性の改善が必要である。

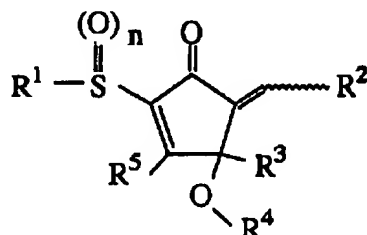
【0008】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、2-置換-2-シクロペンテノン類の安定な経口剤の処方を見いだすために鋭意研究した結果、これらの2-置換-2-シクロペンテノン類をセルロース低級アルキルエーテル及び/またはポリビニルピロリドンと共に存在せしめると、2-置換-2-シクロペンテノン類がきわめて安定化され、かつ溶出性の優れた粉末にしうることを、そしてこれを用いて製剤化することによって、安定な固形性製剤を製造しうることを見いだした。本発明者らはさらに、これに加えてHLBが13以上の非イオン性界面活性剤を共存させると、溶解性の点でも優れた粉末にしうることを見だし、本発明に到達したものである。

【0009】すなわち本発明は、薬効成分として下記式【I】

【0010】

【化2】



【0011】【式中R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~1

4

0の脂環式炭化水素基、(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基、または(iv)炭素数1~9の複素環基を表し；R<sup>2</sup>は、5員環に結合する二重結合炭素原子に対して、Eおよび/またはZ配置で結合する置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基、(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基、または(iv)炭素数1~9の複素環基を表し；R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基、または(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~7のアシル基、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、トリ(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)炭化水素シリル基、またはR<sup>4</sup>が結合している酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表し；R<sup>5</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、または(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基を表し；nは0、1または2を表し；また4位の立体配置はR配置またはS配置もしくはそれらの任意の割合の混合物を表す；またこれら化合物は生理的に許容し得る酸とともに塩を形成していてもよい】で表される2-置換-2-シクロペンテノン類より選ばれた少なくとも1種と、セルロース低級アルキルエーテルおよびポリビニルピロリドンからなる群より選ばれた少なくとも1種とからなる2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物である。さらに本発明には、界面活性剤の疎水性基と親水性基のバランスの程度の指標とされるHLB (Hydrophile Lipophile Balance) が13以上である非イオン性界面活性剤の少なくとも1種をさらに含んで成る上記の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物も包含される。これらの組成物において、2-置換-2-シクロペンテノン類は非晶質の状態 で存在せしめることが好ましい。

【0012】本発明において用いられる2-置換-2-シクロペンテノン類は特開平2-275849号公報に記載された方法によって合成することができる。2-置換-2-シクロペンテノン類の具体例としては次の化合物が挙げられる。

(10) 2-メチルチオ-5-〔(E)-4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(11) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(12) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-4, 7-ジヒドロキシヘプテリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(13) 2-メチルチオ-5-〔(E)-4, 7-ジヒドロキシヘプテリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

3

ため、容易に脱水をおこして $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンに変化してプロスタグランジンAタイプに分解する。このため、シクロデキストリンに包接させる方法(特開昭52-31404号公報)、中鎖脂肪酸のトリグリセリドに溶解せしめて安定化する方法(特開昭53-50141号公報)、あるいは植物油に溶解せしめて安定化する方法(特開昭50-105815号公報)、セルロース低級アルキルエーテル等によって被覆せしめて安定化する方法(特開昭63-196518号公報)など数多くの方法が知られている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】ところが前記式【I】で示される2-置換-2-シクロペンテノン類は、プロスタグランジンEタイプの化合物のような不安定な構造を分子内に有していないため、化学的に極めて安定であるにもかかわらず、予想に反してラクトースやスターチや結晶性セルロースなどの経口剤用の添加物と接触させると安定ではなく分解が生じることが判った。このため安定な経口剤の処方、製造法を見いだす必要がある。

【0007】また、前記式【I】で表される2-置換-2-シクロペンテノン類は水に極めて難溶性であるため、製剤からの溶出性が悪いことが判った。このため薬物を効率よく体内に吸収させるためには溶解性の改善が必要である。

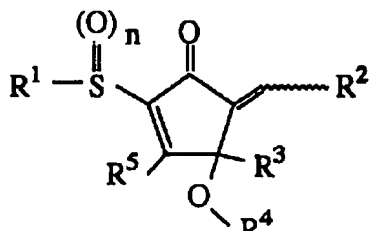
【0008】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、2-置換-2-シクロペンテノン類の安定な経口剤の処方を見いだすために鋭意研究した結果、これらの2-置換-2-シクロペンテノン類をセルロース低級アルキルエーテル及び/またはポリビニルピロリドンと共に存在せしめると、2-置換-2-シクロペンテノン類がきわめて安定化され、かつ溶出性の優れた粉末にしうることを、そしてこれを用いて製剤化することによって、安定な固形性製剤を製造しうることを見いだした。本発明者らはさらに、これに加えてHLBが13以上の非イオン性界面活性剤を共存させると、溶解性の点でも優れた粉末にしうることを見だし、本発明に到達したものである。

【0009】すなわち本発明は、薬効成分として下記式【I】

【0010】

【化2】



【0011】【式中R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~1

4

0の脂環式炭化水素基、(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基、または(iv)炭素数1~9の複素環基を表し；R<sup>2</sup>は、5員環に結合する二重結合炭素原子に対して、Eおよび/またはZ配置で結合する置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基、(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基、または(iv)炭素数1~9の複素環基を表し；R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基、または(iii)炭素数6~10の芳香族炭化水素基を表し；R<sup>4</sup>は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、炭素数2~7のアシル基、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、トリ(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)炭化水素シリル基、またはR<sup>4</sup>が結合している酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表し；R<sup>5</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の、(i)炭素数1~10の脂肪族炭化水素基、または(ii)炭素数4~10の脂環式炭化水素基を表し；nは0、1または2を表し；また4位の立体配置はR配置またはS配置もしくはそれらの任意の割合の混合物を表す；またこれら化合物は生理的に許容し得る酸とともに塩を形成していてもよい】で表される2-置換-2-シクロペンテノン類より選ばれた少なくとも1種と、セルロース低級アルキルエーテルおよびポリビニルピロリドンからなる群より選ばれた少なくとも1種とからなる2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物である。さらに本発明には、界面活性剤の疎水性基と親水性基のバランスの程度の指標とされるHLB(Hydrophile Lipophile Balance)が13以上である非イオン性界面活性剤の少なくとも1種をさらに含んで成る上記の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物も包含される。これらの組成物において、2-置換-2-シクロペンテノン類は非晶質の状態で存在せしめることが好ましい。

【0012】本発明において用いられる2-置換-2-シクロペンテノン類は特開平2-275849号公報に記載された方法によって合成することができる。2-置換-2-シクロペンテノン類の具体例としては次の化合物が挙げられる。

(10) 2-メチルチオ-5-〔(E)-4,7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(11) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-4,7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(12) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-4,7-ジヒドロキシヘプテリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(13) 2-メチルチオ-5-〔(E)-4,7-ジヒドロキシヘプテリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

5

6

(14) 2-メチルチオ-5-〔(E)-7-ヒドロキシヘプチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(15) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-7-ヒドロキシヘプチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(16) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-7-ヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(17) 2-メチルチオ-5-〔(E)-7-ヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 10

(18) 2-メチルチオ-5-〔(E)-7-ヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(19) 2-メチルチオ-5-〔(E)-6-メトキシカルボニルヘキシリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(20) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-6-メトキシカルボニルヘキシリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 20

【0013】(21) 2-メチルチオ-5-〔(E)-6-メトキシカルボニル-2-ヘキシニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(22) 2-メチルチオ-5-〔(E)-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(23) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 30

(24) 2-メチルチオ-5-〔(Z)-〔3-メトキシカルボニルメチルオキシフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(25) 2-メチルチオ-5-〔(E)-〔3-メトキシカルボニルメチルオキシフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(26) 2-(2-プロピル)チオ-5-〔(E)-4,7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 40

(27) 2-(2-プロピル)チオ-5-〔(Z)-4,7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(28) 2-メチルチオ-5-〔(E)-〔4-メトキシカルボニルフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノ 50

ン

(29) 2-(2-プロピル)チオ-5-〔(E)-〔4-メトキシカルボニルフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(30) 2-シクロヘキシルチオ-5-〔(E)-4,7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(31) 2-シクロヘキシルチオ-5-〔(Z)-4,7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(32) 2-シクロヘキシルチオ-5-〔(E)-〔4-メトキシカルボニルフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(33) 2-t-ブチルチオ-5-〔(E)-〔4-メトキシカルボニルフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(34) 2-トリフェニルメチルチオ-5-〔(E)-〔4-メトキシカルボニルフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(35) 2-フェニルチオ-5-〔(E)-〔4-メトキシカルボニルフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(36) 2-フェニルチオ-5-〔(E)-4,7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(37) 2-フェニルチオ-5-〔(Z)-4,7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(38) 2-フェニルチオ-5-〔(E)-6-メトキシカルボニルヘキシリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(39) 2-フェニルチオ-5-〔(Z)-6-メトキシカルボニルヘキシリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(40) 2-(4-ニトロフェニル)チオ-5-〔(E)-〔4-メトキシカルボニルフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

【0014】(41) 2-(4-メトキシフェニル)チオ-5-〔(E)-〔4-メトキシカルボニルフェニル〕メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(42) 2-ベンジルチオ-5-〔(E)-〔4-メト



キシカルボニルフェニル) - キシ-2-シクロペンテノ  
ン

(43) 2- (4-ピリジル) チオ-5- [ (E) -  
(4-メトキシカルボニルフェニル) メチリデン] - 4  
- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シ  
クロペンテノン

(44) 2- (2-ピリジル) チオ-5- [ (E) -  
(4-メトキシカルボニルフェニル) メチリデン] - 4  
- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シ  
クロペンテノン

(45) 2- (4-ピリジル) チオ-5- [ (E) -  
(4-メトキシカルボニルフェニル) メチリデン] - 4  
- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シ  
クロペンテノン

(46) 2- (4-ピリジル) チオ-5- [ (E) - 3  
- (3, 4-ジメトキシフェニル) プロピリデン] - 4  
- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シ  
クロペンテノン

(47) 2- (4-ピリジル) チオ-5- [ (Z) - 3  
- (3, 4-ジメトキシフェニル) プロピリデン] - 4  
- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シ  
クロペンテノン

(48) 2- (2-ベンズチアゾリル) チオ-5-  
[ (E) - (4-メトキシカルボニルフェニル) メチリ  
デン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキ  
シ-2-シクロペンテノン

(49) 2- (2-ベンズオキサゾリル) チオ-5-  
[ (E) - (4-メトキシカルボニルフェニル) メチリ  
デン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキ  
シ-2-シクロペンテノン

(50) 2- (2-ピリミジル) チオ-5- [ (E) -  
(4-メトキシカルボニルフェニル) メチリデン] - 4  
- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シ  
クロペンテノン

(51) 2- (4-メチル-4H-1, 2, 4-トリア  
ゾール-3-イル) チオ-5- [ (E) - (4-メトキ  
シカルボニルフェニル) メチリデン] - 4- (4-フェ  
ノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノ  
ン

(52) 2- (1-メチルテトラゾール-5-イル) チ  
オ-5- [ (E) - (4-メトキシカルボニルフェニ  
ル) メチリデン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4  
-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(53) 2- (キノリン-8-イル) チオ-5-  
[ (E) - (4-メトキシカルボニルフェニル) メチリ  
デン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキ  
シ-2-シクロペンテノン

(54) 2- (2-ベンズチアゾリル) チオ-5-  
[ (Z) - 3- (4-ピリジル) プロピリデン] - 4-  
(4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シク

ロペンテノン

(55) 2- (2-ベンズチアゾリル) チオ-5-  
[ (E) - 3- (4-ピリジル) プロピリデン] - 4-  
(4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シク  
ロペンテノン

(56) 2- (2-ピリジル) チオ-5- [ (Z) -  
4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン] - 4-  
(4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シク  
ロペンテノン

10 (57) 2- (2-ピリジル) チオ-5- [ (E) -  
4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘプテニリデン] - 4-  
(4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ-2-シク  
ロペンテノン

(58) 2- (6-エトキシベンズチアゾール-2-イ  
ル) チオ-5- [ (Z) - 4, 7-ジヒドロキシ-2-  
ヘプテニリデン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4  
-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(59) 2- (6-エトキシベンズチアゾール-2-イ  
ル) チオ-5- [ (E) - 4, 7-ジヒドロキシ-2-  
ヘプテニリデン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4  
-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

20 (60) 2- (1-メチルイミダゾール-2-イル) チ  
オ-5- [ (Z) - 4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘプテ  
ニリデン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒド  
ロキシ-2-シクロペンテノン

[0015] (61) 2- (1-メチルイミダゾール-  
2-イル) チオ-5- [ (E) - 4, 7-ジヒドロキシ  
-2-ヘプテニリデン] - 4- (4-フェノキシブチ  
ル) - 4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

30 (62) 2- (1-メチルイミダゾール-2-イル) チ  
オ-3-ブチル-5- [ (Z) - 4, 7-ジヒドロキシ  
-2-ヘプテニリデン] - 4- (4-フェノキシブチ  
ル) - 4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(63) 2- (1-メチルイミダゾール-2-イル) チ  
オ-3-ブチル-5- [ (E) - 4, 7-ジヒドロキシ  
-2-ヘプテニリデン] - 4- (4-フェノキシブチ  
ル) - 4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(64) 2- (1-メチルイミダゾール-2-イル) チ  
オ-5- [ (E) - (4-メトキシカルボニルフェニ  
ル) メチリデン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4  
-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

40 (65) 2- (1-メチルイミダゾール-2-イル) チ  
オ-5- [ (Z) - (4-メトキシカルボニルフェニ  
ル) メチリデン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4  
-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(66) 2- (1-メチルイミダゾール-2-イル) チ  
オ-5- [ (E) - 6-メトキシカルボニルヘキシリデ  
ン] - 4- (4-フェノキシブチル) - 4-ヒドロキシ  
-2-シクロペンテノン

50 (67) 2- (1-メチルイミダゾール-2-イル) チ

9

オ-5-〔(Z)-2-ヘブテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(68) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-2-ヘブテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(69) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-プロベニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(70) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-プロベニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(71) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-{4-(3,4-ジヒドロキシ-1-スオ-ブチル)フェニル}メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(72) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-4-メトキシカルボニルメチルオキシ-2-メチレノブチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(73) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-4-(2-メトキシ-1-オキソエチルオキシ)-2-メチレノブチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(74) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-2-シクロヘキシリデンエチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(75) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-4-ヒドロキシ-2-ブテニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(76) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(77) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(78) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-6-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルヘキシリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(79) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ

10

オ-5-〔(Z)-6-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルヘキシリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(80) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-6-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-ヘキセニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

[0016] (81) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-4-カルボキシフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(82) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-4-メトキシカルボニルメチルオキシブチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(83) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-4-メトキシカルボニルメチルオキシブチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

20 (84) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-3-(4-ピリジル)プロピリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(85) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-3-(4-ピリジル)プロピリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(86) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-2-プロベニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(87) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-2-プロベニリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(88) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロピリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

40 (89) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-3-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)プロピリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(90) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-2-(1-ベンジル-4-ピペラジリデン)エチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(91) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(Z)-2-(1-ベンジル-4-ピペラジリデン)エチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)

## 11

-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(92) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ  
オ-5-[(E)]-2-ヘブテニリデン]-4-(4-  
フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペン  
テノン

(93) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ  
オ-5-[(Z)]-2-ヘブテニリデン]-4-(4-  
フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペン  
テノン

(94) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ  
オ-5-[(E)]-フェニルメチリデン]-4-(4-  
フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペン  
テノン

(95) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ  
オ-5-[(E)]-4-メトキシフェニル)メチリデ  
ン]-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ  
-2-シクロペンテノン

(96) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ  
オ-5-[(E)]-4-ニトロフェニル)メチリデ  
ン]-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ  
-2-シクロペンテノン

(97) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ  
オ-5-[(E)]-4-ジメチルアミノフェニル)メ  
チリデン]-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒド  
ロキシ-2-シクロペンテノン

(98) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ  
オ-5-[(E)]-4-メトキシカルボニルフェニ  
ル)メチリデン]-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-  
シクロペンテノン

(99) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チ  
オ-5-[(E)]-4-メトキシカルボニルフェニ  
ル)メチリデン]-4-ブチル-4-ヒドロキシ-2-  
シクロペンテノン

(100) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘ  
ブテニリデン]-4-ブチル-4-ヒドロキシ-2-シ  
クロペンテノン

[0017] (101) 2-(1-メチルイミダゾール  
-2-イル)チオ-5-[(Z)]-4, 7-ジヒドロキ  
シ-2-ヘブテニリデン]-4-ブチル-4-ヒドロキ  
シ-2-シクロペンテノン

(102) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘブ  
テニリデン]-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-シク  
ロペンテノン

(103) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(Z)]-4, 7-ジヒドロキシ-2-ヘブ  
テニリデン]-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-シク  
ロペンテノン

(104) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)

## 12

チオ-5-[(E)]-4-メトキシカルボニルフェニ  
ル)メチリデン]-3-ブチル-4-(4-フェノキシ  
ブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(105) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(Z)]-4-メトキシカルボニルフェニ  
ル)メチリデン]-3-ブチル-4-(4-フェノキシ  
ブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(106) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-3-メトキシカルボニルメチル  
オキシフェニル)メチリデン]-4-(4-フェノキシ  
ブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(107) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-3, 5-ジクロロフェニル)メ  
チリデン]-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒド  
ロキシ-2-シクロペンテノン

(108) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-3, 5-ジフルオロフェニル)  
メチリデン]-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒ  
ドロキシ-2-シクロペンテノン

(109) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-3-メトキシフェニル)メチリ  
デン]-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロ  
キシ-2-シクロペンテノン

(110) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-3-ピリジル)メチリデン]-  
4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-  
シクロペンテノン

(111) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-4-ピリジル)メチリデン]-  
4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-  
シクロペンテノン

(112) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-4-フラン-2-イル)メチリデ  
ン]-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ  
-2-シクロペンテノン

(113) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-4-チオフェン-2-イル)メチリ  
デン]-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキ  
シ-2-シクロペンテノン

(114) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-3, 5-ジクロロフェニル)メ  
チリデン]-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-シクロ  
ペンテノン

(115) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-4-ピリジン-4-イル)メチリデ  
ン]-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテ  
ノン

(116) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)  
チオ-5-[(E)]-4-ピリジン-3-イル)メチリデ  
ン]-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテ

13

ノン

(117) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(フラン-2-イル)メチリデン〕-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(118) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(3-メトキシカルボニルフェニル)メチリデン〕-3-メチル-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(119) 2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(3-メトキシカルボニルフェニル)メチリデン〕-3-ブチル-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 10

(120) 4(R)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチリデン〕-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

【0018】(121) 4(S)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチリデン〕-4-メチル-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 20

(122) 4(R)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(123) 4(S)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(124) 4(R)-2-フェニルチオ-5-〔(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 30

(125) 4(S)-2-フェニルチオ-5-〔(E)-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(126) 4(R)-2-(4-ピリジル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン 40

(127) 4(S)-2-(4-ピリジル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(128) 4(R)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-メトキシフェニル)メチリデン〕-4-(フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(129) 4(S)-2-(1-メチルイミダゾール- 50

14

2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-メトキシフェニル)メチリデン〕-4-(フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(130) 4(S)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(131) 4(R)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノン

(132) 4(S)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの1/2フマル酸塩

(133) 4(R)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの1/2フマル酸塩

(134) 4(R)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-メトキシフェニル)メチリデン〕-4-(フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの1/2フマル酸塩

(135) 4(S)-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオ-5-〔(E)-(4-メトキシフェニル)メチリデン〕-4-(フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの1/2フマル酸塩

(136) 4(R)-2-(4-ピリジル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの1/2フマル酸塩

(137) 4(S)-2-(4-ピリジル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの1/2フマル酸塩

(138) 4(R)-2-(4-ピリジル)チオ-5-〔(E)-(4-ジメチルアミノフェニル)メチリデン〕-4-(4-フェノキシブチル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンのメタンスルホン酸塩

【0019】本発明に用いられるセルロース低級アルキルエーテルとしては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が好ましく用いられる。

【0020】本発明に用いられるセルロース低級アルキルエーテルおよび/またはポリビニルピリドンの配合量は、2-置換-2-シクロペンテノン類1重量部に対して1~20, 000重量部の範囲であることが好ましく、15~20, 000重量部の範囲であることが更に

好ましい。

【0021】本発明に用いられる界面活性剤は、界面活性剤の分子がもつ親水性と親油性の相対的な強さのバランスを数量的に1~20で表したHLB値 (Hydrophile Lipophile Balance value) が13以上の、親水性が大きな界面活性剤が可溶化の点で好ましい。また、界面活性剤の別の分類であるイオン性、非イオン性の観点でみると、親水基に水酸基などの非イオン性極性基を持つ非イオン性界面活性剤を用いることが好ましい。かかる界面活性剤を用いることにより、本発明の2-置換-2-シクロペンテノン製剤用組成物を溶解するとき、溶媒のpH (水素イオン指数) の影響を受けずに溶解されるという利点が得られる。

【0022】本発明に用いられるHLBが13以上である非イオン性界面活性剤としては、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリソルベート80等が好ましく用いられる。

【0023】本発明に用いられるHLBが13以上である非イオン性界面活性剤の配合量は、2-置換-2-シクロペンテノン類1重量部に対して1~40重量部の範囲であることが好ましく、15~25重量部の範囲であることが更に好ましい。

【0024】本発明の2-置換-2-シクロペンテノン類製剤用組成物は以下のようにして製造することができる。

【0025】まず、2-置換-2-シクロペンテノン類と界面活性剤をよく混合せしめ、必要に応じてエタノールまたはエタノール/水を加えて溶解させる。ここに、\*

\*セルロース低級アルキルエーテル及び/またはポリビニルピロリドンを加え混合溶解させる。しかる後、乾燥、粉碎、篩過することにより均一な本発明の2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物が得られる。

【0026】また、上記操作中に両者を溶解した中に乳糖、澱粉、部分アルファ化澱粉等を添加して懸濁液とすることにより、粉体として扱い易い2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物を得ることもできる。

【0027】このようにして得られた2-置換-2-シクロペンテノン類を含有する製剤用組成物を、公知の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤などの医薬品添加剤を加えて混合し、錠剤またはハードカプセル剤などの固形製剤にすることができる。

【0028】

【実施例】以下、本発明の効果を明らかにするために、実施例を挙げて説明するが本発明はこれによって限定されるものではない。

【0029】【参考例】表1に示す前記化合物番号の2-置換-2-シクロペンテノン類1mgをガラス瓶に入れ、これを60℃または40℃に保存した時の時間の経過に対する2-置換-2-シクロペンテノン類の残存率を調べた。その残存率の経時変化を表1に記載した。いずれの化合物も安定であることがわかる。

【0030】

【表1】

2-置換-2-シクロペンテノン類の熱安定性試験 残存率%

化合物番号	132	133	137
開始時	100.0	100.0	100.0
40℃ 2週間	99.2	100.2	100.0
4週間	99.8	100.9	99.2
	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
60℃ 2週間	99.5	100.9	100.2
4週間	99.3	99.9	99.6
	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし

【0031】【実施例1】表2に示す前記化合物番号の2-置換-2-シクロペンテノン類1重量部と、公知の医薬品添加剤2000重量部の混合物を60℃に保存し、時間の経過に対する2-置換-2-シクロペンテノン類の残存率を調べた。その残存率の経時変化を表2に記載した。表2より明らかなとおり、2-置換-2-シ

クロペンテノン類は、セルロース低級アルキルエーテル、ポリビニルピロリドン中では安定であるのに対し、その他の医薬品添加剤中では速く分解が起こることがわかる。

【0032】

【表2】

2-置換-2-シクロペンテノン類の医薬品添加剤との安定性試験  
残存率% (n=3)

化合物番号	127		132		137	
60℃保存期間	2週間	4週間	2週間	4週間	2週間	4週間
乳糖	88	54	48	--	38	--
コンスターチ	89	78	62	--	58	--
P.C.S. 1)	--	--	79	64	85	86
M.C.C. 2)	89	85	59	--	74	--
H.P.C.-L 3)	--	--	80	88	88	87
P.V.P. 4)	--	--	88	87	82	81
H.P.M.C. 5)	97	98	97	95	94	91
クロキシルメチルセルロースNa	--	--	80	--	70	--
ステアリン酸Mg	--	--	59	--	52	--
ショ糖エステル 6)	84	78	--	--	--	--

\*--は試験実施せず

- 1) 部分 $\alpha$ 化デンプン
- 2) 微結晶セルロース
- 3) ヒドロキシプロピルセルロース
- 4) ポリビニルピロリドン K-30
- 5) ヒドロキシプロピルメチルセルロース
- 6) ショ糖脂肪酸エステル

【0033】【実施例2】前記化合物番号127の2-置換-2-シクロペンテノン類0.5重量部とヒドロキシプロピルメチルセルロース9.75重量部をメノウ鉢で混合し、これにエタノール5mlを添加して溶解した混合液に部分アルファ化澱粉9.75重量部を添加し、さらにエタノール2mlを加えてエタノールが蒸散するまで混合した。

【0034】この組成物を乾燥、粉碎後篩過してさらに減圧乾燥機中で12時間乾燥しエタノールを除去し、製剤用組成物2.0gを得た。この製剤用組成物中の2-置換-2-シクロペンテノン類の含量は、2.5重量%であった。

20\*【0035】また、同様の操作でヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースおよびポリビニルピロリドンの製剤用組成物も作製した。これらの組成物中の2-置換-2-シクロペンテノン類の含量は、同じく2.5重量%であった。

【0036】これらの製剤用組成物を60℃に保存し、時間の経過に対する2-置換-2-シクロペンテノン類の残存率を調べた。その残存率の経時変化を表3に記載した。いずれの製剤用組成物でも2-置換-2-シクロペンテノン類が安定であることがわかる。

30 【0037】

\* 【表3】

化合物番号127の製剤用組成物の安定性試験における  
残存率 [%] (n=3)

添加剤名	HPMC <sup>1)</sup>	HPC <sup>2)</sup>	EC <sup>3)</sup>	PVP <sup>4)</sup>
開始時	100.0	100.0	100.0	100.0
60℃ 2週間	98.7	97.8	97.5	95.5
4週間	93.1	96.4	96.4	93.8

- 1) ヒドロキシプロピルメチルセルロース
- 2) ヒドロキシプロピルセルロース
- 3) エチルセルロース
- 4) ポリビニルピロリドン K-30

【0038】【実施例3】実施例2で作製したヒドロキシプロピルメチルセルロースの製剤用組成物を用いて、下記の組成の粉体を調製し、直径7mm、重さ100mgの錠剤を作製した。一方、対象物として上記組成と同一で、化合物番号127の2-置換-2-シクロペンテノン類を結晶状態で添加した錠剤を作製した。

【0039】これらの錠剤を60℃に保存し、時間の経

過に対する2-置換-2-シクロペンテノン類の残存率を調べた。その残存率を表4に記載した。表4より明らかなように本発明製剤用組成物を用いた錠剤は、比較錠に対し安定性が向上している。

【0040】

【表4】

実施例2の製剤用組成物含有錠と比較錠の  
安定性試験における残存率 [%] (n = 5)

	実施例2の製剤用 組成物含有錠	比較錠 (直接混合)
開始時	100.0	100.0
60℃ 2週間	99.2	99.0
4週間	98.9	91.6

処方 (1錠100mg中)

実施例2の製剤用組成物 20.0 mg

(127 HPMC)

乳糖 54.5 mg

P C S 25.0 mg

ステアリン酸Mg 0.5 mg

【0041】 [実施例4] 実施例3で作製した本発明製剤用組成物含有錠剤とその比較錠剤の、日本薬局方崩壊試験第2液中への2-置換-2-シクロペンテノン類の溶出率を調べた。その溶出率の経時変化を図1に記載した。

【0042】 本発明製剤用組成物を含有する錠剤からは速やかに2-置換-2-シクロペンテノンが溶出し、比較錠剤よりも格段に優れていることが明らかとなった。

【0043】 [実施例5] 前記化合物番号127の2-置換-2-シクロペンテノン類1重量部と、ショ糖脂肪酸エステル20重量部をメノウ乳鉢で混合した。これにエタノール5mlを添加して溶解した混合液に、セルロース低級アルキルエーテルおよびポリビニルピロリドン\*

\* 19重量部を添加し、さらにエタノール2mlを加えてエタノールが蒸散するまで混合した。この組成物を乾燥、粉碎後篩過し、さらに減圧乾燥機中で12時間乾燥してエタノールを除去し、製剤用組成物を各々2.0g得た。これらの製剤用組成物中の2-置換-2-シクロペンテノン類の含量は、2.5重量%であった。

【0044】 これらの製剤用組成物を60℃に保存し、時間の経過に対する2-置換-2-シクロペンテノン類の残存率を調べた。その残存率の経時変化を表5に記載した。いずれの製剤用組成物中でも2-置換-2-シクロペンテノン類が安定であることがわかる。

【0045】

【表5】

化合物No. 127の製剤用組成物の安定性試験  
残存率 % (n = 3)

添加剤名	HPMC <sup>1)</sup>	RPC <sup>2)</sup>	EC <sup>3)</sup>	PVP <sup>4)</sup>
開始時	100.0	100.0	100.0	100.0
60℃ 2週間	98.8	98.5	97.9	96.0
4週間	97.5	96.8	95.3	93.5

1) ヒドロキシプロピルメチルセルロース

2) ヒドロキシプロピルセルロース

3) エチルセルロース

4) ポリビニルピロリドン K-30

【0046】 [実施例6] 前記化合物番号127の2-置換-2-シクロペンテノン類1重量部と、非イオン性界面活性剤20重量部をメノウ乳鉢で混合し、これにエタノール5mlを添加して溶解した混合液に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース19重量部を添加し、さらにエタノール2mlを加えてエタノールが蒸散するまで混合した。この組成物を乾燥、粉碎後篩過し、さらに減圧乾燥機中で12時間乾燥してエタノールを除去し、製剤用組成物を各々2.0g得た。これらの製剤用組成物中の2-置換-2-シクロペンテノン類の含量は、2.5重量%であった。

【0047】 これらの製剤用組成物を60℃または40℃に保存し、時間の経過に対する2-置換-2-シクロペンテノン類の残存率を調べた。その残存率の経時変化

を表6に記載した。いずれの製剤用組成物中でも2-置換-2-シクロペンテノン類が安定であることがわかる。

【0048】

【表6】

化合物No. 127の製剤用組成物の安定性試験  
残存率% (n=9)

界面活性剤名	ショ糖エステル <sup>1)</sup>	HCO6D <sup>2)</sup>	β-リグネート <sup>3)</sup>
HLB	19	14	15
60℃	開始時	100.0	--
	2週間	98.8	--
	4週間	97.5	--
40℃	開始時	100.0	100.0
	2週間	99.9	99.4
	4週間	99.9	99.0

\* --は試験実施せず

1) ショ糖脂肪酸エステル

2) β-リグネート硬化ヒマシ油60

3) β-リグネート80

\*【0049】[実施例7] 実施例6で調製した製剤用組成物のうち、ショ糖脂肪酸エステルおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた製剤用組成物40mgを、化合物No. 127の2-置換-2-シクロペンテノン1mgと比較しつつ崩壊試験を行った。すなわち、日本薬局方崩壊試験第1液をその第2液で希釈した溶液1ml中への溶解率を調べた。その溶解率のpHによる変化を表7に記載した。化合物No. 127単独では、弱酸性から中性領域に近づくにつれ、溶解率の著しい低下が見られる。しかし、実施例6の製剤用組成物では溶液のpHの変化による溶解率の変化はほとんど見られず、いずれのpHでもほとんどが溶解していることがわかる。

【0050】

\*【表7】

2-置換-2-シクロペンテノン類の溶解率測定 溶解率% (n=9)

溶液組成% 第1液 <sup>1)</sup> 第2液 <sup>2)</sup>	溶液の pH	実施例8の 製剤用組成物	化合物No. 127
100.0 --- 0	1.2	100.0	100.0
50 50	1.8	91.8	45.0
33 67	2.5	99.7	2.4
20 80	5.8	94.6	0.0
0 100	6.8	92.5	0.0

1) 日本薬局方 崩壊試験第1液

2) 日本薬局方 崩壊試験第2液

【0051】[実施例8] 実施例6で調製した製剤用組成物のうち、ショ糖脂肪酸エステルおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いた製剤用組成物を用いて、下記の処方の混合粉末を調製し、直径7mm、重さ100mgの錠剤を調製した。

【0052】一方、対照物として下記処方と同一で、2-置換-2-シクロペンテノン類を結晶状態で添加した錠剤を調製した。

※【0053】これらの錠剤を60℃に保存し、時間の経過に対する2-置換-2-シクロペンテノン類の残存率を調べた。その残存率を表8に記載した。

【0054】表8より明らかなように本発明製剤用組成物を用いた錠剤は、比較錠に対し安定性が向上している。

【0055】

※【表8】

実施例8の製剤用組成物含有錠と比較錠の安定性試験  
残存率% (n=5)

	実施例8の製剤用 組成物含有錠	比較錠 (直接混合)
開始時	100.0	100.0
60℃2週間	99.2	95.1
4週間	95.6	90.2

処方(1錠100mg中)

実施例8の製剤用組成物 (127 HPMC ショ糖エステル)	20.0 mg
乳糖	54.5 mg
部分α化澱粉	25.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
計	100.0 mg

【0056】[実施例9] 実施例8で調製した本発明製剤用組成物含有錠剤とその比較錠剤の、精製水中への2-置換-2-シクロペンテノン類の時間の経過に対する

溶出率を調べた。その溶出率の経時変化を図2に記載した。

【0057】本発明製剤用組成物を含有する錠剤からは



速やかに 2-置換-2-シクロペテノン類が溶出し、比較錠剤よりも格段に優れていることが明かとなった。

【0058】

【発明の効果】セルロース低級アルキルエーテルおよび／またはポリビニルピロリドンを含む本発明の 2-置換-2-シクロペテノンを含む製剤用組成物は、安定性に優れている。さらには、溶出性に優れた製剤が得られやすい。

【0059】また、HLB が 13 以上である非イオン性

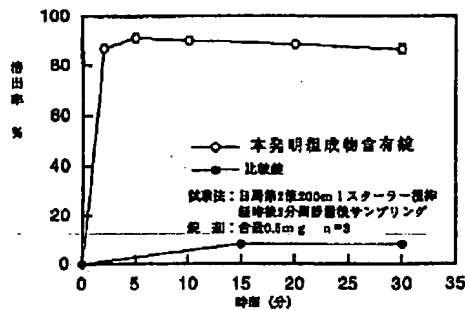
界面活性剤をも含有する製剤用組成物は、水溶性の点でも優れている。

【図面の簡単な説明】

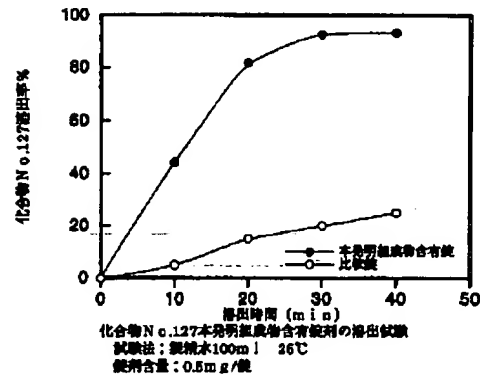
【図 1】ヒドロキシメチルセルロースを含む本発明の製剤用組成物を用いた錠剤での溶出試験結果の例示。

【図 2】ヒドロキシメチルセルロースおよびショ糖脂肪酸エステルを含む製剤用組成物を用いた錠剤での溶出試験結果の例示。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/42

31/425

31/44

31/47

31/495

31/505

47/32

J

47/38

J

C 0 7 D 213/70

215/36

233/84

239/38

249/12

5 1 2

257/04

M

263/58

277/70

401/08

2 3 3

401/12

2 3 3

405/08

2 3 3

405/12

2 3 3

409/08

2 3 3

409/12

2 3 3

(14)

特開平8-73347

417/12

213